

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-283510

(43) 公開日 平成4年(1992)10月8日

技術表示箇所

(51) Int.Cl.<sup>4</sup>

A 6 1 K 9/14  
37/30  
37/36  
37/43  
47/32

識別記号

庁内整理番号

F I

K 7329-4C  
8314-4C  
8314-4C  
8314-4C  
C 7329-4C

審査請求 未請求 請求項の数47(全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願平3-332735

(22) 出願日

平成3年(1991)11月22日

(31) 優先権主張番号

2 2 1 5 5 A / 9 0

(32) 優先日

1990年11月22日

(33) 優先権主張国

イタリア (I T)

(71) 出願人 591061219

ベクトルバルマ インテルナテショナル  
エッセ ビ ア

イタリア国、34122 トリエステ、コルソ  
イタリア 31

(72) 発明者

テイツアナ カナル

イタリア国、34148 トリエステ、ヴィー  
ア ヴアルマウラ 15

(72) 発明者

マラ ルチャ ロブレチク

イタリア国、34100 トリエステ、ヴィー  
ア デイ モレリ 23

(74) 代理人

弁理士 山下 穰平

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】

薬物学的活性物質の調節的放出のために適した粒状医薬組成物及び上記組成物の製法

(57) 【要約】

【構成】 生体内分解性ポリマー及び／又は多糖ゼリー  
状／又は生体粘着性ポリマー、両親媒性ポリマー、粒子  
の界面特性を変化させる作用物質及び薬物学的活性物質  
から成る粒状医薬組成物。

【効果】 本発明の組成物は改善された生体適合性特徴  
を示し、活性物質の放出を調節することができる。

1

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 活性物質の調節的放出に適した直径 0.1 ないし 150  $\mu\text{m}$  の粒状医薬組成物であって、生体内分解性ポリマー及び/又は多糖ゼリー化及び/又は生体粘着性ポリマー、両親媒性ポリマー、界面特性変更剤及び活性物質を含んで成ることを特徴とする組成物。

【請求項2】 上記生体内分解性ポリマーがポリ乳酸、ポリグリコール酸及びそれらのコポリマー、ポリヒドロキシブチル酸、ポリカプロラクトン、ポリオルトエステル、ポリ酸無水物、キチン、キトサン、イアルロン酸、コラーゲン及びそれらのコポリマーから成る群から選択されることを特徴とする請求項1記載の組成物。

【請求項3】 上記多糖ポリマーが、スクレログルカン、キサンタン、キチン及びキトサン、セルロース及びその誘導体、アルギネートから成る群から選択されることを特徴とする請求項1記載の組成物。

【請求項4】 上記両親媒性ポリマーがポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコールから成る群から選択されることを特徴とする請求項1記載の組成物。

【請求項5】 上記界面特性変更剤がソルビタンエステル、ポリソルベート、レシチン、ステアリン酸及びステアレートから成る群から選択されることを特徴とする請求項1記載の組成物。

【請求項6】 上記活性物質が、中枢神経系活性薬、心臓血管薬、血圧降下剤、利尿剤、消炎剤、鎮痛剤、解熱剤、抗喘息薬、気管支拡張剤、鎮咳剤、去痰剤、抗生物質、化学療法剤、抗ウィルス剤、ホルモン、抗癌剤、免疫抑制剤、免疫刺激剤、蛋白質、ポリペプチド、ワクチンから成る群から選択される作用物質であることを特徴とする請求項1記載の組成物。

【請求項7】 上記活性物質がカルシトニンであることを特徴とする請求項1記載の組成物。

【請求項8】 上記活性物質が LH-RH 同族体群から選択されることを特徴とする請求項1記載の組成物。

【請求項9】 上記活性物質が (Des-Gly, D-Trp<sup>6</sup>, Pro<sup>9</sup>-エチルアミド) LH-RH 同族体であることを特徴とする請求項1記載の組成物。

【請求項10】 上記活性物質がソマトスタチンであることを特徴とする請求項1記載の組成物。

【請求項11】 上記活性物質がソマトトロピンであることを特徴とする請求項1記載の組成物。

【請求項12】 上記活性物質がプロキシテロール及びその塩酸塩であることを特徴とする請求項1記載の組成物。

【請求項13】 上記活性物質がニセルゴリンであることを特徴とする請求項1記載の組成物。

【請求項14】 上記活性物質が酢酸メグステロールであることを特徴とする請求項1記載の組成物。

【請求項15】 上記活性物質がアドリアマイシンであ

2

ることを特徴とする請求項1記載の組成物。

【請求項16】 上記活性物質がレボノルゲストレルであることを特徴とする請求項1記載の組成物。

【請求項17】 生体内分解性ポリマーに対する、又は多糖ポリマーに対する両親媒性ポリマーのパーセンテージが 0.1 ないし 99.9 重量%であることを特徴とする請求項1記載の組成物。

【請求項18】 生体内分解性ポリマーに対する、又は多糖ポリマーに対する両親媒性ポリマーのパーセンテージが 1 ないし 99 重量%であることを特徴とする請求項1記載の組成物。

【請求項19】 界面特性変更剤のパーセンテージがポリマーに対して 0.1 ないし 99.9 重量%含まれることを特徴とする請求項1記載の組成物。

【請求項20】 界面特性変更剤のパーセンテージがポリマーに対して 0.1 ないし 50 重量%含まれることを特徴とする請求項1記載の組成物。

【請求項21】 組成物中の活性物質のパーセンテージが 0.01 ないし 99.9 重量%含まれることを特徴とする請求項1記載の組成物。

【請求項22】 組成物中の活性物質のパーセンテージが 1 ないし 50 重量%であることを特徴とする請求項1記載の組成物。

【請求項23】 生体内分解性ポリマー及び/又は多糖ゼリー化及び/又は生体粘着性ポリマー、両親媒性ポリマー、界面特性変更剤及び活性物質から成る、活性物質の調節的放出に適した粒状医薬組成物の製法であって、

a) 重合化合物と界面特性変更剤とが溶媒の存在下又は不在下で同時に可溶化され；

b) 活性物質が重合化合物混合物に溶解又は分散され；

c) 得られた混合物を、乳化又は押し出し又は噴霧乾燥又は噴霧固化法によって 0.1 ないし 150  $\mu\text{m}$  の直径をもつ粒子の形にし；

d) 上記粒子を任意に洗い、典型的方法によって乾燥する

ことを特徴とする製法。

【請求項24】 乳化法において、乳濁液の外側相が、分配を最小にするような量の両親媒性ポリマー及び/又は活性物質を含むことを特徴とする請求項23記載の製法。

【請求項25】 押し出し法において、重合化合物、界面特性変更剤、活性物質及び両親媒性ポリマーから成る混合物が、加熱押し出し機によって押し出され、押し出された材料が顆粒化又は微粒子化されることを特徴とする請求項23記載の製法。

【請求項26】 噴霧乾燥法において、重合化合物、両親媒性ポリマー、界面特性変更剤、活性物質及び溶媒又は溶媒混合物から成る混合物が溶媒の気化温度より高い温度で噴霧され、それによって粒状組成物が得られることを特徴とする請求項23記載の製法。

【請求項27】 噴霧固化法において、重合化合物、界面特性変更剤、活性物質及び溶媒から成る混合物を使用溶媒の固化温度より低い温度で噴霧し、生成した粉末を凍結乾燥することを特徴とする請求項23記載の製法。

【請求項28】 上記生体内分解性ポリマーがポリ乳酸、ポリグリコール酸及びそれらのコポリマー、ポリヒドロキシブチル酸、ポリカプロラクトン、ポリオルトエステル、ポリ酸無水物、キチン、キトサン、イアルロン酸、コラーゲン及びそれらのコポリマーから成る群から選択されることを特徴とする請求項23記載の製法。

【請求項29】 上記多糖ポリマーが、スクレログルカン、キサンタン、キチン及びキトサン、セルロース及びその誘導体、アルギネートから成る群から選択されることを特徴とする請求項23記載の製法。

【請求項30】 上記両親媒性ポリマーがポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコールから成る群から選択されることを特徴とする請求項23記載の製法。

【請求項31】 上記界面特性変更剤がソルビタンエステル、ポリソルベート、レシチン、ステアリン酸及びステアレートから成る群から選択されることを特徴とする請求項23記載の製法。

【請求項32】 上記活性物質が、中枢神経系活性薬、心臓血管薬、血圧降下剤、利尿剤、消炎剤、鎮痛剤、解熱剤、抗喘息薬、気管支拡張剤、鎮咳剤、去痰剤、抗生物質、化学療法剤、抗ウィルス剤、ホルモン、抗癌剤、免疫抑制剤、免疫刺激剤、蛋白質、ポリペプチド、ワクチンから成る群から選択されることを特徴とする請求項23記載の製法。

【請求項33】 上記活性物質がカルシトニンであることを特徴とする請求項23記載の製法。

【請求項34】 上記活性物質がLH-RH同族体群から選択されることを特徴とする請求項23記載の製法。

【請求項35】 上記活性物質が(Des-Gly, D-Trp<sup>6</sup>, Pro<sup>9</sup>-エチルアミド)LH-RH同族体であることを特徴とする請求項23記載の製法。

【請求項36】 上記活性物質がソマトスタチンであることを特徴とする請求項23記載の製法。

【請求項37】 上記活性物質がソマトトロピンであることを特徴とする請求項23記載の製法。

【請求項38】 上記活性物質がプロキサテロール及びその塩酸塩であることを特徴とする請求項23記載の製法。

【請求項39】 上記活性物質がニセルゴリンであることを特徴とする請求項23記載の製法。

【請求項40】 上記活性物質が酢酸ミゲステロールであることを特徴とする請求項23記載の製法。

【請求項41】 上記活性物質がレボノルゲストレルであることを特徴とする請求項23記載の製法。

【請求項42】 上記活性物質がアドリアマイシンであ

ることを特徴とする請求項23記載の製法。

【請求項43】 生体内分解性ポリマーに対する、又は多糖ポリマーに対する両親媒性ポリマーのパーセンテージが0.1重量%ないし99.9重量%であることを特徴とする請求項23記載の製法。

【請求項44】 界面特性変更剤のパーセンテージがポリマーに対して0.1ないし99.9重量%であることを特徴とする請求項23記載の製法。

【請求項45】 界面特性変更剤のパーセンテージが0.1ないし50重量%であることを特徴とする請求項23記載の製法。

【請求項46】 組成物中の活性物質のパーセンテージが0.01ないし99.9重量%であることを特徴とする請求項23記載の製法。

【請求項47】 組成物中の活性物質のパーセンテージが1ないし50重量%であることを特徴とする請求項23記載の製法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は薬物学的活性物質の調節的放出のために用いられる複合材料から成る新規の粒状医薬組成物の製法に関するものである。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】 ポリマーに溶解又は分散した活性物質を含み、単回投与後臨床的に関心のある或る分子を徐々に放出するのに適した粒状医薬組成物は知られている。この目的に用いられる生体内分解性ポリマーのなかで、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、及びそれらのコポリマーが薬剤の放出を遅くするのに役立つことがわかった。多糖類のポリマーも薬剤放出を調節するために用いられてきた。これらのポリマーのなかで、キサンタン、スクレログルカン、イアルロン酸及びキトサンは良い技術的特徴を有し、毒性をほとんどもたないことがわかった。その上これらのいくつかは生体粘着性を示した；この特性のおかげでこれら化合物は投与部位における医薬組成物の滞留時間を延ばすのに特に適したものになる。こうして、両群のポリマー共、例えばこれらポリマーによって放出が調節される活性物質を含む微小粒子の製造のために広く用いられる。上記粒子系は、活性物質をポリマー溶液に溶解又は分散させ、生成した溶液又は分散液をその後そのポリマーが不溶である溶媒中に乳化させるという乳化法によって製造される。その後その溶媒は、蒸発（英国特許第2077692号）又は第二の溶媒による抽出（米国特許第4815542号）又は二方法の組み合わせ（ベルギー特許第890638号）によって除去される。その上文献中には、粒子系を形成するポリマーの浸透性及び/又は生体内分解性を、活性物質放出の動態に影響を与えるような方法で変更するために用いる技術が見いだされる。例えば、米国特許第4479911号には粒子系の製造に用いる連続相にアルカ

り性作用物質を添加することが記載されている。上記作用物質は活性物質の放出速度を増加するが、その使用濃度範囲は、アルカリ剤の存在下におけるポリマーのより高い分解速度によって制限される。その上強いアルカリ剤（例えば水酸化ナトリウム又はカリウム）の使用のために、この方法の適用は加水分解安定性薬物に限定される。欧州特許A1 第0204476号には、活性物質の核を、生体内分解性ポリマーと孔の生成を促進する作用物質（例えば蔗糖）から成るフィルムでコーティングすることが開示されている。この場合には、上記作用物質の溶解によってフィルム内に生ずる多数の孔によって放出は影響を受ける。しかしながらこれは、活性物質から成るコアの製造に種々の賦形薬を用いることとなり、製造過程、化学物理的安定性及び活性物質の放出動態に、あまり調節できない方法で影響を与える要因をもたらす。その上上記核のコーティングは最終産物の製造に一つ余計な技術的段階を加えることになる；これは生産的観点からは欠点である。欧州特許A2 第0092918号及び日本特許第2078629号において、生体内分解性疎水性部分と、水及び／又は生物学的液を吸収し、活性物質の放出を調節できるヒドロゲルを生成し得る両親媒性部分とによって構成される生体内分解性ブロックコポリマーの製法が記載されている。このような技術は、いくつかの出発材料の化学的特徴の“総和”とは異なる化学的性質をもった新しいコポリマーの開発に関係する。よって、最終産物の生体適合性特性も変わる；その上、上記生成物の使用は新しい生成物のクリアランスのためのプロトコールに柔軟かどうかによって左右される。欧州特許A2 第0052510号及び米国特許第4675189号には、ポリマーの加水分解を変更させて活性物質の放出を調節する一つ以上の作用物質の存在を含んで成る、粒子の製法が記載されている。この場合にも、上記作用物質の存在はこの方法の適用の可能性を加水分解安定性薬剤に限定する。最後に、ポリエステル群に属するホモ及びコポリマーの同時可溶化によるポリマー混合物の製法が、欧州特許A1 第0281482号に記載されている；このような混合物は単一のポリマーより高い分解速度をもつ。しかしながらこの方法の適用は高分子薬物のみに限られる、それはそのポリマーの浸透性が変わらないからである。こうして低分子薬物の拡散は調節されない。さらに、使用ポリマー（高分子ポリマー）の性質のために、このような方法は使用ポリマーの相対的パーセンテージに関して制限され、したがって最終系の融通性に影響を与える。上述の文献による方法は、本質的には、ポリマーの浸透性又は分解速度を変えて、薬物の放出速度を調節することを試みている。上記の方法には次に記すような種々の欠点がある：

—すでに微小粒子の製造中に調節不能の仕方ではポリマーの分解をおこす、ポリマー分子量を変更する作用物質の添加；

—微小粒子の製造工程に数段階が新たに加わる；  
 —最初のコポリマーに対して生体適合性が劇的に変化した新規のコポリマーの合成（ポリマーの化学的性質が変わるから）；  
 —微小粒子中の活性物質の安定性に影響を与える、又はいずれにせよその方法の適用可能性を制限するかも知れない化学物質の添加。

#### 【0003】

【課題を解決するための手段】公知の先行技術の欠点を克服することができる新規の粒状医薬組成物が今見いだされた。上記医薬組成物は、生体内分解性ポリマー及び／又は多糖ゼリー化及び／又は生体粘着性ポリマー、両親媒性ポリマー、粒子の界面特性を変える作用物質、及び薬物学的活性物質から成る。このような組成物の製法は：

—溶媒（もしあれば）の存在下で、界面特性を変える作用物質とポリマー成分とが同時可溶化；  
 —ポリマー化合物混合物に活性物質を溶解又は懸濁；  
 —乳化—又は押し出し—又は噴霧乾燥—又は噴霧固化法による、ポリマーと界面特性変更剤と活性物質とを含んで成る粒子の生成から成る。

【0004】こうして得られた粒子は改善された生体適合特性を示し、活性物質の緩徐な放出を可能にする。

【0005】本発明による医薬組成物の特徴及び利点、並びに上記組成物の製法は、下記の詳細な説明によってより明確になる。組成物の一つを製造する第一段階として、生体内分解性ポリマー及び／又は多糖ゼリー化及び／又は生体粘着性ポリマー及び界面特性変更剤を両親媒性ポリマーに溶解する。この製造法は、環境的問題及び溶媒の潜在的毒性に関する問題を回避するために、特に有用であることがわかった。もう一つの選択として、ポリマー及び界面特性変更剤を最小必要量の溶媒又は溶媒混合物に溶解する。それから薬物学的活性物質をポリマー溶液に溶解又は分散し、生成した溶液又は分散液を、粒子の界面特性を変更し得る作用物質を含む適切な分散相中で振とうすることによって乳濁液とする。両親媒性成分が乳濁液の分散相に拡散するのを防ぐために上記分散相は適切な割合（パーセンテージ）の同じ両親媒性ポリマーを含むことができる。その上、起こり得る活性物質の分散相への分配を減らすために、この相のpH又はイオン強度を変えるか、又は溶媒混合物を用いてもよい。乳濁液の分散相をさらに活性物質で飽和してもよい。乳化のために必要な振とうは、完全に乳化した生成物を得るのに適した時間、及び速度で行われる。溶媒は、少しでも存在しているならば、蒸発によって除去される。粒子懸濁液を遠心分離及び／又は濾過し、任意に洗い、それから得られた生成物を真空中でマイクロウェーブによって乾燥し、又は凍結乾燥する。こうして得られた粒子の大きさは0.1 - 150  $\mu\text{m}$  の範囲である。乳化のために用いる器具は、必要な回転速度が得られるロー

ターステーター型乳化機、又は系に乳濁液生成を促進するのに必要なエネルギーを供給することのできるその他の型の乳化機である。

【0006】本発明の目的である組成物によって構成される粒子を作るために用いられるもう一つの方法は、生体内分解性ポリマー又はゼリー化/生体粘着性多糖、両親媒性ポリマー、界面特性変更剤及び活性物質から成る素材の押し出しに基づく。押し出し可能な素材はポリマー及び界面特性変更剤を両親媒性ポリマー又は適量の溶媒に溶解することによって得られる。これらの材料はあらかじめ混合し、あらかじめ加熱された押し出し機に供給されるか、又は押し出し前にそれだけで又は一緒に加熱され、又は押し出し中に発生する熱によってなお加熱されてもよい。最適温度は使用ポリマーによって、また溶媒量（もし存在するならば）によって変化する。組成物は押し出されそれから冷やされる。押し出された生成物は粒子、ビーズ、又はペレットの形で得られ、それらはその後所望の大きさに微小化される。本発明の目的である粒状組成物の製造に用いられるもう一つの方法は、ポリマー、界面変更剤、活性物質及び溶媒から成る混合物を典型的方法による温気流中で噴霧乾燥することを含む。熱に不安定な活性物質の場合にはその他の選択として、混合物を冷気流に噴霧し（噴霧固化）、粒子中に含まれる溶媒を固化させる。その溶媒をその後凍結乾燥によって除去できる。本発明による粒子は、ポリペプチドを含めた合成及び天然の種々の活性物質を多量に含んでもよい。下記の非制限的リストは、本発明の組成物に用いられるいくつかの薬物学的活性物質群を示す：中枢神経系活性薬、心臓血管薬、血圧降下剤、利尿剤、消炎剤、鎮痛剤、解熱剤、抗喘息薬、気管支拡張剤、鎮咳剤、去痰剤、抗生物質、化学療法剤、抗ウィルス剤、ホルモン、抗癌剤、免疫抑制剤、免疫刺激剤、蛋白質、ポリペプチド、ワクチンなど。特に好適な活性物質は：ニフェジピン、ジルチアゼム、ジアセレイン、ベラパミル、カプトプリル、酢酸マグストロール、テマゼパン、ニセルゴリン、イブプロフェン、ピロキシカム、ナプロキセン、ジクロフェナック、プロキサテロール及びその塩酸塩、サルブタモール、イソプロテネロール、アルブテロール、テルブタリン、テオフィリン、ベクロメタゾン、デキサメサゾンである。ポリペプチド型の特に好適な活性物質は：バソプレシン、表皮増殖因子（EGF）、ルリペリン又は黄体形成ホルモン放出因子（LH1H）、LH1H類似体、（Des-Gly, D-Trp<sup>6</sup>, Pro<sup>1</sup>-エチルアミド）-LH1H同族体、ソマトスタチン、ソマトトロピン、インターフェロン、カルシトニン、エンセファリン、エンドルフィン、アンギオテンシン、ヘパリン及び誘導体、合成同族体及び/又はムテイン又はその活性断片。本発明による粒状組成物の製造に用いる溶媒は、薬物製造のために典型的なもの、例えば水、異なるpH値をもった水溶液、メタノール、

エタノール、塩化メチレン、クロロホルム、アセトニトリル、イソプロピルアルコール、アセトン、メチルエチルケトンなどである。生体内分解性ポリマーとしては：ポリ酢酸、ポリグリコール酸、及びそれらのコポリマー、ポリカプロラクトン、ポリオルトエステル、ポリ酸無水物、キチン、キトサン、イアルロン酸、コラーゲン及びそれらのコポリマーなどがある。適した両親媒性ポリマーには：ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコールなどがある。適したゼリー化及び/又は粘着性多糖ポリマーとしては：スクレログルカン、キサントラン、キチン、キトサン、セルロース及び誘導体、アルギネート、イアルロン酸などがある。粒子の界面特性を変形できる作用物質としては：表面活性剤及びその混合物、例えばソルビタンエステル、ポリソルベート、レシチン及びその他の燐脂質、ステアリン酸、ステアレート及びその誘導体などがある。生体内分解性ポリマー及び/又は多糖ポリマーに対する両親媒性ポリマーのパーセンテージは0.1ないし99.9%の間で、1重量%と90重量%との間にあるのがより好適である。粒子の界面特性を変更する作用物質のパーセンテージは、ポリマーに対して0.1%と99.9%の間で、0.1重量%と50重量%の間がより好適である。組成物中の活性物質のパーセンテージは0.01%ないし99.9%の間で、1重量%と50重量%との間がより好適である。発明の組成物の特徴は種々の方法によって評価される、例えば：

- 浸透性の測定；
- 接触角 固体/液体 を推定することによる表面特性の測定；
- 熱特性（ガラス転移温度）及び融合温度及びエンテロピーを測定するためのスキャンジオン（scansion）示差比色分析；
- 粒子寸法分布の測定のための水銀細孔測定。

【0007】本発明による粒状組成物は、公知の方法で得られたものと比較して、重要な長所を一つ又は組み合わせて示す：

- 加水分解剤を加えない、そこでポリマーはその分子量を維持する；
- 活性物質の安定性に影響を与えるかも知れない化学物質が含まれない。
- 分の化学的性質は変更されない；
- 両親媒性ポリマーが生体内分解性ポリマー及び/又は多糖ポリマーの安定剤として用いられる；
- 両親媒性ポリマー及び界面特性変更剤が活性物質の溶解度の調節剤として用いられる。

【0008】得られた生成物はさらに次のような所望の特徴を示す：

- 使用する両親媒性ポリマーのパーセンテージ及び分子量によって、生体内分解性又は多糖ポリマーのガラス転移温度は低下し、したがって上記ポリマーの浸透性は変わる（低下又は上昇）；

—浸透性の変更により活性物質の放出速度及びポリマーの分解速度両方共調節される；

—両親媒性ポリマーが適切なパーセンテージで存在するときは、異なる特徴をもった二相が同時に存在する；

—粒子の表面エネルギーが減少し、その結果生体適合性が改善される。

—生体分解性又は多糖ポリマー、両親媒性ポリマー及び界面特性変更剤の間を適切な比率にすることによって、所望の放出速度をもち、活性物質の化学物理的特徴に関して最良の組成物が得られる。

【0009】本発明の粒状組成物は以下に示す種々の医薬処方用いられる：注射用懸濁液、吸入懸濁液又は粉末、直腸投与組成物、皮下移植物又は経口組成物。上記組成物はいかなる場合でも、医薬領域では一般的な適した賦形薬に懸濁されるか又はそれと混合される。本発明による組成物の製造の実施例（実施例1～20）及び公知の方法による処方の比較実施例（実施例A～T）を制限的目的でなく、説明のために以下に報告する。得られた生成物の特徴を実施例の最後に論ずる。

#### 【0010】

##### 【実施例】実施例1

CHCl<sub>3</sub> 中、30℃で0.74dl/g（デシリットル／グラム）の1. v.（対数粘度）を示すコポリ（ラクトーグリコール）酸（PLG75:25）1.5 gを、PLGポリマーのそれぞれ10%及び0.5%に相当する量の両親媒性ポリマー（PEG400）及び界面特性変更剤（Tween 80）を含む塩化メチレン30mlに溶解する。その溶液を0.1% Tween 80を含む蒸留水1200ml中で乳化させる。溶媒が蒸発し終わるまで攪拌し続け、こうして得られた粒子を濾過し、蒸留水で洗い、真空乾燥する。得られた生成物の粒度は1ないし10 $\mu$ mの範囲である。

##### 【0011】実施例2

Tween 80の使用量がPLGポリマーの1%であることを除き、実施例1の方法を繰り返す。

##### 【0012】実施例3

Tween 80の使用量がPLGポリマーの1.5%であることを除き、実施例1の方法を繰り返す。

##### 【0013】実施例4

PEG400の使用量がPLGポリマーの2%であることを除き、実施例1の方法を繰り返す。

##### 【0014】実施例5

PEG400の使用量がPLGポリマーの5%であることを除き、実施例1の方法を繰り返す。

##### 【0015】実施例6

PEG400の使用量がPLGポリマーの20%であることを除き、実施例1の方法を繰り返す。

##### 【0016】実施例7

PEG400の使用量がPLGポリマーの30%であることを除き、実施例1の方法を繰り返す。

##### 【0017】実施例8

PEG400の使用量がPLGポリマーの40%であることを除き、実施例1の方法を繰り返す。

##### 【0018】実施例9

PEG400の使用量がPLGポリマーの50%であることを除き、実施例1の方法を繰り返す。

##### 【0019】実施例10

コポリ（ラクトーグリコール）酸（PLG 75/25, CHCl<sub>3</sub> 中、30℃の1. v. 0.74 dl/g）1.5 gを、PLGポリマーのそれぞれ10%及び1%に相当する量のポリエチレングリコール20,000及びレシチンを含む塩化メチレン30mlに溶解する。プロキサテロール塩基（150 mg）をその溶液に溶解し、その混合物を、5%キトサン水溶液1200mlに乳濁させる。塩化メチレンが完全に蒸発するまで攪拌を続ける。こうして得られた、プロキサテロール塩基を含む粒子を遠心分離し、真空中で温度40℃で乾燥する。得られた生成物の粒度は0.5ないし3 $\mu$ mの範囲である。

##### 【0020】実施例11

0.1%タウロキシコール酸ナトリウムと20%酢酸マグストロール（総ポリマー量に対する重量パーセント）とを含む塩化メチレン20mlに、ポリD、L-乳酸（PLA）500 mg及びポリエチレングリコール4000 500 mgを溶解する。この溶液を0.1%タウロキシコール酸ナトリウム水溶液800 mlに乳化させる。乳濁液が完全に生成するまで攪拌を続け、溶媒が完全に除去されるまで真空中で溶媒を蒸発する。こうして得られた粒子を遠心分離し、濾過し、真空乾燥する。生成物の粒度は40ないし125 $\mu$ mの範囲である。

##### 【0021】実施例12

5%ポリエチレングリコール2000及び0.1% Tween 80（PLGポリマー量に対する重量パーセント）を含む塩化メチレン／エタノール混合物（8/2 v/v）12mlに、コポリ（ラクトーグリコール）酸（PLG75/25）600 mgを溶解する。この溶液にニセルゴリン（240 mg）を溶解し、その混合物を0.1% Tween 80 水溶液400 ml中に乳化させる。溶媒が完全に蒸発するまで攪拌を続け、こうして得た粒子を遠心分離し、濾過し、真空乾燥する。得られた生成物の粒度は10ないし30 $\mu$ mの範囲である。

##### 【0022】実施例13

3.5%ポリエチレングリコール4000及び1.5% Tween 60を含む塩化メチレン30mlにポリD、L-乳酸（PLA）1.5 gを溶解する。必要最小量の純酢酸に溶かした（Des-Gly-D-Trp<sup>6</sup>、Pro<sup>5</sup>-エチレンジアミン）-LH-RH同族体50mgを、溶液に加える。この溶液を、3.5%ポリエチレングリコール 4000 および1.5% Tween 60を含む蒸留水1200mlに乳化させる。乳濁液が生成するまで攪拌し、溶媒が完全に除去されるまで溶媒を蒸発させる。こうして得られた粒子を遠心分離し、真空乾燥する。得られた生成物の粒度は20ないし45 $\mu$ mの範囲である。

## 【0023】実施例 14

ポリエチレングリコール600 18mgを含む塩化メチレン24 mlに、コポリ(ラクトーグリコール)酸(PLG75/25) 200 mg及びステアリン酸1gを溶解する。この溶液にアドリアマイシン(61mg)を溶かし、生成した溶液を0.75%キトサン水溶液750 mlに乳化させる。溶媒が完全に蒸発するまで攪拌を続け、こうして得られた粒子懸濁液を遠心分離し、マイクロウェーブオーブンで乾燥する。得られた粒子の大きさは10ないし40 $\mu$ mの範囲である。

## 【0024】実施例 15

PLGポリマーに対して2.5%のTween 80を含むポリエチレングリコール 200 2000 mlに、コポリ(ラクトーグリコール)酸(PLG75/25; 30℃、CHCl<sub>3</sub>、中1. v. 0.52dl/g) 50gを溶解する。必要最小量の純酢酸に溶かしたサーモン カルシトニン(sCT) (1250 g)を溶液に加える。こうして得た溶液を、pHをsCTの等電点に調節した2.5% Tween 80 蒸留水溶液40リットルに乳化させる。乳濁液が生成するまで攪拌を続ける、それから反応器を真空にし、その粒子懸濁液を1 $\mu$ mメッシュ回転バスケットによって連続的に遠心分離する。こうして得た粒子の大きさは50ないし80 $\mu$ mの範囲である。

## 【0025】実施例 16

ステアリン酸5.2 mgおよびソマトスタチン44.5mgを含むヘキサフルオロアセトン-6水加物10mlに、イアルロン酸150mg及びポリエチレングリコール 6000 22.5 mgを溶解する。この溶液を、0.1%三三(sesqui)オレイン酸ソルビタンを含む液体パラフィン300gに乳化させる。乳濁液が生成するまで攪拌する；その後真空にし、反応器の温度を高めて溶媒の蒸発を促進する。こうして得られた粒子を遠心分離し、濾過し、n-ヘキサンで洗って乳濁液の乳化相の残留物を除去する。粒度は20ないし70 $\mu$ mである。

## 【0026】実施例 17

ポリエチレングリコール 6000 500 gと、コポリ(ラクトーグリコール)酸(PLG 75/25) 100gとステアリン酸30 gとを、プロキサテロール塩酸630gと混合する。混合物を蝸牛(アルキメデス スクリュー)押し出し機に供給し、同じ押し出し機内で溶かし、毛細管ドロプレートを通してしめる。溶融素材が外観的にも温度も均質になるまで、溶融生成物は押し出し機にリサイクルされる。その後引き出された素材を回転羽根装置できめの粗いビーズに変形し、こうして得られたビーズをその後空気ミルで微粒子にする。得られた生成物の大きさは3ないし10 $\mu$ mの範囲である。

## 【0027】実施例 18

コポリ(ラクトーグリコール)酸(PLG 50/50) 250 g、ポリエチレングリコール20.000 250g及びレシチン15 gを、レボノルゲストレル77 gと混合する。混合物を蝸

牛(アルキメデス スクリュー)押し出し機に供給し、同じ押し出し機内で溶かし、適切なメッシュの毛細管ドロプレートを通してしめる。溶融素材が外観的にも温度も均質になるまで、溶融生成物は押し出し機にリサイクルされる。その後引き出された素材を回転羽根装置できめの粗いビーズに変形し、こうして得られたビーズをその後空気ミルで微粒子にする。得られた生成物の大きさは20ないし50 $\mu$ mの範囲である。

## 【0028】実施例 19

3.5%ポリエチレングリコール4000 及び1.5%Tween 60 (PLGポリマー量に対する重量パーセント)を含む塩化メチレン/エタノール混液7/3 v/vにポリ乳酸(PLA) 2.5 gを溶解する。LH-RH同族体(83.5mg)をこの溶液に溶解し、それを噴霧乾燥で乾燥する。得られた粒子の大きさは20ないし50 $\mu$ mの範囲である。

## 【0029】実施例 20

レシチン68mg及びソマトトロピン350 mgを含む水/エタノール8/2混液に、キトサン グルタメート2g及びPEG 6000 350mgを溶解する。その後溶液を、水/エタノール混液の固化温度より低い温度で室内に噴霧する。こうして得られた粉末を凍結乾燥する。得られた粒子の大きさは30ないし70 $\mu$ mの範囲である。

## 【0030】実施例A

コポリ(ラクトーグリコール)酸(PLG 75/25, CHCl<sub>3</sub>、中、30℃の1. v. : 0.74 dl/g)を塩化メチレン30mlに溶解する。その溶液を、0.1%界面特性変更剤(Tween 80)を含む蒸留水1200ml中に乳化させる。溶媒が完全に蒸発するまで攪拌を行い、こうして得られた粒子を濾過し、蒸留水で洗い、真空乾燥する。得られた生成物の大きさは2ないし20 $\mu$ mの間である。

## 【0031】実施例B

PLGに対して2%の量のポリエチレングリコール(PEG400)を含む塩化メチレン30mlに、コポリ(ラクトーグリコール)酸(PLG75/25; CHCl<sub>3</sub>、中、30℃の1. v. : 0.74dl/g) 1.5 gを溶解する。上記溶液を、0.1%Tween 80を含む蒸留水1200ml中に乳化する。溶媒が完全に蒸発するまで攪拌し、こうして得られた粒子を濾過し、蒸留水で洗い、真空乾燥する。得られた生成物の粒度は1ないし10 $\mu$ mである。

## 【0032】実施例C

PEG400の使用量がPLGに対して5%であることを除いて、実施例Bの方法を繰り返す。

## 【0033】実施例D

PEGの使用量がPLGに対して10%であることを除いて、実施例Bの方法を繰り返す。

## 【0034】実施例E

PEGの使用量がPLGに対して20%であることを除いて、実施例Bの方法を繰り返す。

## 【0035】実施例F

PEGの使用量がPLGに対して30%であることを除いて

て、実施例Bの方法を繰り返す。

【0036】実施例G

PEGの使用量がPLGに対して40%であることを除いて、実施例Bの方法を繰り返す。

【0037】実施例II

PEGの使用量がPLGに対して50%であることを除いて、実施例Bの方法を繰り返す。

【0038】実施例I

ポリマーに対して0.5%に相当する量のTween 80を含む塩化メチレン30mlに、コポリ(ラクトーグリコール)酸(PLG75/25、CHCl<sub>3</sub>中、30℃のl.v.:0.74dl/g) 1.5gを溶解する。上記溶液を、0.1% Tween 80を含む蒸留水1200ml中に乳化する。溶媒が完全に蒸発するまで攪拌し、こうして得られた粒子を濾過し、蒸留水で洗い、真空乾燥する。得られた生成物の粒度は1ないし10μmの範囲である。

【0039】実施例L

Tween 80の使用量がポリマーに対して1%であることを除いて、実施例Iの方法を繰り返す。

【0040】実施例M

Tween 80の使用量がポリマーに対して1.5%であることを除いて、実施例Iの方法を繰り返す。

【0041】実施例N

Tween 80の使用量がポリマーに対して2.0%であることを除いて、実施例Iの方法を繰り返す。

【0042】実施例P

ポリエチレングリコール20,000 10g及びTween 80 50mgを、水/エタノール50/50 v/v 混液10mlに溶解する。上記溶液を噴霧乾燥によって乾燥する。得られた粒子の大きさは5ないし10μmの範囲である。

【0043】実施例Q

プロキサテロール塩基150mgを含む塩化メチレン30mlに、コポリ(ラクトーグリコール)酸(PLG75/25)を溶解する。上記溶液を、0.1%界面活性剤(Tween 80)を含む蒸留水1200ml中に乳化する。溶媒が完全に蒸発するまで攪拌し、こうして得られた粒子を濾過し、蒸留水で洗い、真空乾燥する。得られた生成物の粒度は3ないし10μmの範囲である。

【0044】実施例R

コポリ(ラクトーグリコール)酸(PLG75/25) 600mgを、ニセルゴリン240mgを含む塩化メチレン/エタノール 8/2 v/v混液12mlに溶解する。上記溶液を、0.1%\*

\*界面活性剤(Tween 80)を含む水溶液 400ml中に乳化する。溶媒が完全に蒸発するまで攪拌し、こうして得られた微小粒子を濾過し、蒸留水で洗い、真空乾燥する。得られた生成物の粒度は10ないし50μmの範囲である。

【0045】実施例S

アドリアマイシン50mgを含む塩化メチレン/エタノール 7/3 混液20mlに、コポリ(ラクトーグリコール)酸(PLG 75/25) 1gを溶解する。上記溶液を、1% Tween 80 水溶液600ml中に乳化する。溶媒が完全に蒸発するまで攪拌し、こうして得られた微小球懸濁液を遠心分離し、マイクロウェーブオーブン中で乾燥する。得られた微小球の大きさは10ないし40μmの範囲である。

【0046】実施例T

コポリ(ラクトーグリコール)酸(PLG 75/25) 1gを塩化メチレン20mlに溶解する。最小量の純酢酸に溶かしたサーモン カルシトニン(sCT) (25mg)をこの溶液に加える。こうして得られた溶液を、sCTの等電点に調節したpHをもつ2.0% Tween 80蒸留水溶液600ml中に乳化させる。乳濁液が生成するまで攪拌し、それを真空にし、溶媒が完全に蒸発するまで攪拌し続ける。こうして得られた微小球懸濁液を遠心分離し、真空乾燥する。微小球の大きさは30ないし50μmである。

【0047】【特性決定試験】以下に、本発明によって製造された組成物の特性決定試験の説明及び結果を報告する。公知の方法によって製造された同族体組成物との比較試験についても報告する。

【0048】表面エネルギー特徴

本発明により製造される組成物の特徴は、生体適合性の改良をもたらす表面エネルギーの変化である。表面エネルギーの変化は下記の式により、潤湿性と相関する：

$$\gamma_{sl} = \gamma_{sl} + \gamma_{lv} \cos(\nu)$$

式中、 $\gamma_{sl}$  = 表面エネルギー 固体/蒸気

$\gamma_{sl}$  = 表面エネルギー 固体/液体

$\gamma_{lv}$  = 表面エネルギー 液体/蒸気

$\nu$  = 接触角 液体/固体。

どんな材料の場合でも、 $\gamma_{sl}$  は下記の式により、極性成分と分散成分とに分かれる：

$$\gamma_s(\text{tot}) = \gamma_s(p) + \gamma_s(d)$$

上記成分は、接触角の実験的測定値から計算され、その後それらは、生体適合性に関連する表面エネルギーの決定のための等式に含まれる：

$$\gamma_{sl} = \gamma_s(\text{tot}) + \gamma_l(\text{tot}) - 4 \frac{\gamma_s(p) \gamma_l(p)}{\gamma_s(p) + \gamma_l(p)} - 4 \frac{\gamma_s(d) \gamma_l(d)}{\gamma_s(d) + \gamma_l(d)}$$

式中：s = 固体；l = 液体。

本発明の場合、液体で考えられる数値は、水（これは生体内で材料が接触する生理学的液体に相当する）に関するものである。表面エネルギーの変化、したがって生体適合性の変化は、材料の極性に相関する；それは下記の

式によってパーセントで表される：



15

$$\%P_1 = \frac{\gamma_p \times 100}{\gamma_p + \gamma_d}$$

方法は、材料の表面と、極性及び／又は無極性液体との間の接触角 (teta) の測定を含む；上記測定は、上記液体を蒸発するためのコンパートメントを配設したロレンツェン (Lorentzen) 及びウェッター (Wetter) 装置で行われる。生体内分解性ポリマーと種々のパーセンテージの両親媒性ポリマーとを含むいくつかの組成物に関するデータが実施例ごとに表1に報告される。表2及び表3には、界面特性変更剤の存在のもとでの同じ生体内分解性ポリマーに関するデータ及びそのようなポリマーと種々のパーセンテージの両親媒性ポリマーと界面特性変更剤を含む組成物に関するデータが報告される。両親媒性ポリマーのパーセンテージが増加するにつれて、固体と生理学的液体との相互作用の表面エネルギーは減少し (表1、5欄 (Col.5))、その結果材料の生体適合性は改善されることがわかる。その上、極性の増加 (表1、6欄) は生体適合性の改善のもう一つの指標である。表2の5及び6欄からは、異なるパーセンテージの界面特性変更剤で得られたものであるとはいえ、前の表で認められたと同じ傾向がうかがえる。表3からは、本発明の目的である粒子材料の、両親媒性ポリマー／界面特性変更剤の関係が、どの程度共力作用をもたらすかが明らかになる；これは表面エネルギー及び極性のデータから明確に誘導される (5及び6欄)。

#### 【0049】熱特性

表4には、スキャンジオン示差式比色計パーキンエルマーTAS7型を用いて測定した、本発明により製造された粒状組成物に関する熱分析的データが報告される。本\*30

	Col.1	Col.2	Col.3	Col.4	Col.5	Col.6
	% PEG	$\gamma_s$	$\gamma_{ss}$	$\gamma_{tot}$	$\gamma_{sl}$	% P
ES.A	0.0	12.39	30.57	42.96	24.62	28.84
ES.B	2.0	14.23	30.22	44.45	21.73	32.02
ES.C	5.0	15.27	29.08	44.35	19.98	34.44
ES.D	10.0	16.67	30.21	46.88	18.44	35.58
ES.E	20.0	20.03	30.94	50.97	14.78	39.38
ES.F	30.0	23.01	31.66	54.67	12.14	42.09
ES.G	40.0	25.35	31.57	56.91	10.12	44.53
ES.H	50.0	28.21	31.23	59.45	7.97	47.46
ES.P	100.0	39.48	32.27	71.76	3.30	55.01

%PEG=生体内分解性ポリマーに対する両親媒性ポリマーのパーセンテージ。

16

発明の生成物の特徴の一つは、両親媒性ポリマーのパーセンテージを変えることによって、複合均質材料か、異なる特徴をもったいくつかの相をもつ材料かのどちらかが得られるということである。第一の場合では、ガラス転移温度 (Tg) の低下、及びそれに付随する材料の浸透性の減少 (浸透性は両親媒性ポリマーのパーセンテージ及び分子量によって増加したり減少したりする) が熱的分析によって証明される (3欄、2ないし20%)。第二の場合には、二つの明らかに異なる転移現象が認められる；一つは重合成分のTgに関するものであり、一つは両親媒性ポリマーの融合温度 (Ft) に関するものである (3及び4欄、30%から)。これは、活性物質が重合材料の一つに対してより大きい相容性をもつ場合に、特に有用である。5欄には両親媒性ポリマーの溶解エンタロピー値を報告する。PEGパーセンテージの増加につれておこるデルタH値の増加は、相分離現象をひき起こすPEG量の指標である。粒子の浸透性を調節することにより、活性物質の放出を調節し、したがってその活性を調節することができる。

#### 【0050】活性物質放出試験

本発明による組成物からの活性物質の放出速度に関する試験結果を、先行技術の組成物と比較して表5～8に報告する。

【0051】表1-生体内分解性ポリマー及び種々のパーセントの両親媒性ポリマーを含むいくつかの組成物に関するデータ。

#### 【0052】

【表1】

“ $\gamma$ ” は dyne/cm で表される。

50 表2-生体内分解性ポリマー及び界面特性変更剤を含む

17

18

いくつかの組成物に関するデータ。  
【0053】

\*【表2】

	Col.1	Col.2	Col.3	Col.4	Col.5	Col.6
	% T-80	$\gamma_s$	$\gamma_s$	$\gamma_{tot}$	$\gamma_{sl}$	% P
ES.A	0.0	12.39	30.57	42.96	24.62	28.84
ES.I	0.5	14.33	33.09	47.42	22.52	30.23
ES.L	5.0	15.27	29.08	44.35	19.98	34.44
ES.M	10.0	16.67	30.21	46.88	18.44	35.58
ES.N	20.0	20.03	30.94	50.97	14.78	39.38

“ $\gamma$ ”は dyne/cm で表される。

※媒性ポリマーと界面特性変更剤を含むいくつかの組成物

% T-80 = ポリマーに対する、界面特性変更剤のパーセント

に関するデータ。

【0054】

表3 - 生体内分解性ポリマーと種々のパーセントの両親※

【表3】

	Col.1	Col.2	Col.3	Col.4	Col.5	Col.6
	% PEG	$\gamma_s$	$\gamma_s$	$\gamma_{tot}$	$\gamma_{sl}$	% P
	% T-80					
ES.A	0.0	12.39	30.57	42.96	24.62	28.84
	0.0					
ES.D	10.0	16.67	30.21	46.88	18.44	35.58
	0.0					
ES.I	0.5	14.33	33.09	47.42	22.52	30.23
	0.0					
ES.1	10.0	16.98	31.69	48.15	19.16	34.19
	0.5					
ES.2	10.0	27.74	31.53	59.27	8.38	46.80
	1.0					
ES.3	10.0	28.66	39.54	68.20	2.22	57.96
	1.5					

PEG及びT-80の%は、生体内分解性ポリマーに対するものである。

の生成物の熱特性。

【0056】

【0055】表4 - 本発明によって製造されたいくつか

【表4】

19		20			
Col.1	Col.2	Col.3	Col.4	Col.5	Notes
	% PEG	Tg(°C)	Ft(°C)	ΔH(J/g)	
ES.I	0.0	25.24			
-----					
ES.4	2.0	13.47			
ES.5	5.0	10.06			
ES.1	10.0	7.87			
ES.6	20.0	6.03			
ES.7	30.0	12.80	22.10	33.74	separ. phase
ES.8	40.0	14.26	21.11	39.83	separ. phase
ES.9	50.0	25.09	4.89	51.64	separ. phase
ES.P	100.0		0.84	98.03	

%PEGはPLGに対するものである。

FtはPEGの融合温度である。

各試料は0.5%T-80も含む。

表5-10%プロキサテロール塩基を含む組成物からの放\*

\*出速度。

20 【0057】放出パーセンテージ

【0058】

【表5】

( RELEASE PERCENTAGE )

Time (hours)	1	2	3
0.03	45.67		
0.05	63.34		
0.08	75.49	16.34	0.0
0.25	91.10	28.44	0.0
0.3	100		
0.5		42.71	9.89
1		58.51	17.08
2		84.95	23.18
4		95.74	31.49
6		100	37.39
24		100	62.95

1=プロキサテロール塩基 T, Q.

2=実施例10により製造された微小球

3=実施例Qにより製造された微小球

表6-40%ニセルゴリンを含む組成物からの放出速度

放出パーセンテージ

【0059】

40 【表6】

Time (days)	( RELEASE PERCENTAGE )		
	1	2	3
0.01	39.5		
0.02	59.5	21.3	8.25
0.03	91.3		
0.04	100	32.1	8.5
0.08	100	34.2	9.9
0.16		37.1	12.5
1		39.1	13.9
2		42.5	15.7
3		45.6	17.1
6		49.3	23.8
8		52.5	26.7
11		58.2	30.2
15		63.9	40.1
18		69.3	44.2
24		81.2	56.7
35		100	71.4
42			80.9
48			89.2

1 = ニセルゴリン T. Q.

2 = 実施例 12 により製造された微小球

3 = 実施例 R により製造された微小球

表 7 - 5 % アドリアマイシンを含む組成物からの放出速

度

放出パーセンテージ

[ 0 0 6 0 ]

[ 表 7 ]

23

24

## ( RELEASE PERCENTAGE )

Time (hours)	1	2
1	6.5	10.1
2	13.1	19.8
4	22.9	49.8
6	29.1	60.1
10	34.1	74.7
12	37.9	84.2
18	42.2	92.5
24	49.6	100
30	54.3	
40	65.4	
50	74.8	
60	84.6	
70	97.4	

1 = 実施例14により製造された微小球

\* 放出パーセンテージ

2 = 実施例Sにより製造された微小球

【0061】

表8-2.5 %サーモン カルシトニンを含む組成物からの放出速度

【表8】

\*

## ( RELEASE PERCENTAGE )

Time (days)	1	2
1	15.1	3.5
2	28.6	8.3
3	38.1	15.1
4	42.1	20.5
5	47.3	23.8
8	67.8	35.2
10	75.3	40.8
13	87.5	49.6
15	99.6	58.3
20		70.6

1 = 実施例15により製造された微小球

50 2 = 実施例Tにより製造された微小球

## フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>4</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 47/34	C	7329-4C		
47/36	C	7329-4C		

(72) 発明者 ファビオ カルリ  
イタリア国、34136 トリエステ、サリタ  
チエダツサンマーレ 3/1